

# VU Research Portal

## Preconceptional cystic fibrosis carrier screening

Henneman, L.

2002

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Henneman, L. (2002). *Preconceptional cystic fibrosis carrier screening: Desirability and feasibility in the Netherlands*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **Samenvatting**

Cystic fibrosis (afgekort CF) is één van de meest voorkomende, ernstig verlopende, erfelijke aandoeningen in Nederland. De aandoening wordt gekenmerkt door terugkerende luchtweginfecties en spijsverteringsproblemen. De verschijnselen worden veroorzaakt door een opeenhoping van abnormaal taai slijm. De ziekte wordt daarom ook wel ‘taaislijmziekte’ genoemd. CF is niet te genezen. Door betere behandelingsmethoden wordt ongeveer de helft van de patiënten nu ouder dan 34 jaar. CF is een autosomaal recessieve aandoening. Een kind krijgt alleen CF als zowel vader als moeder een CF mutatie heeft en zij dit beiden overdragen op hun kind. In Nederland heeft 1 op de 3600 pasgeborenen CF en is 1 op de 30 mensen drager van een CF mutatie. Draggers zijn zelf gezond. Indien beide ouders drager zijn (1 op de 900 paren), heeft elk van hun kinderen een kans van 1 op 4 (25%) om CF te krijgen. In de meeste gevallen zijn patiënten met CF de eerste met deze aandoening in de familie en is de diagnose volkomen onverwacht.

CF dragerschapscreening biedt mensen de mogelijkheid om na te gaan of zij CF drager zijn. Dragerschapscreening vóór de zwangerschap (preconceptioneel) biedt dragerparen alle beschikbare reproductieve mogelijkheden: paren kunnen het risico aanvaarden, afzien van het krijgen van kinderen, kiezen voor prenatale diagnostiek met eventuele zwangerschapsafbreking, gebruik maken van pre-implantatie genetische diagnostiek, kiezen voor zwangerschap met behulp van donorinseminatie of eiceldonatie, of adoptie.

Het belangrijkste doel van deze studie was de wenselijkheid en haalbaarheid van het aanbieden van preconceptionele dragerschapscreening in Nederland te onderzoeken. Naast de evaluatie van een aanbod van screening (Hoofdstukken 5, 6, 7 en 8), zijn ook andere aspecten van een bevolkingsonderzoek op dragerschap voor CF belicht, namelijk:

- De uitkomsten van CF dragerschapscreening programma’s die beschreven zijn in de literatuur (Hoofdstuk 2).
- De houding van CF patiënten en ouders van een kind met CF ten aanzien van de verschillende reproductieve mogelijkheden en het testen op dragerschap (Hoofdstuk 3).
- De ervaringen en beslissingen rond het krijgen van kinderen van paren waarbij bij beide partners prospectief (vóór de geboorte van een kind met CF) dragerschap ontdekt is binnen CF families (Hoofdstuk 4).

### ***Wenselijkheid en haalbaarheid van preconceptionele CF dragerschapscreening***

De wenselijkheid en haalbaarheid van preconceptionele CF dragerschapscreening is onderzocht door mensen daadwerkelijk een CF dragerschaptest aan te bieden. De screening was gericht op paren met (toekomstige) kinderwens en is tussen mei 1997 en december 2000 aangeboden in het midden-westen van Nederland. Het onderzoek is op vier verschillende manieren uitgevoerd, waarbij variatie is aangebracht in het uitnodigen en voorlichten van de doelgroep. Om de doelgroep te bereiken zijn personen (leeftijd 20-35 jaar) schriftelijk uitgenodigd ofwel door de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD) of door hun eigen huisarts om samen met hun partner deel te nemen aan de screening. Paren werden geïnformeerd ofwel via een 45 minuten durende voorlichtingsbijeenkomst op aangegeven tijden of zij werden verwezen naar hun huisarts om een afspraak te maken voor een consult. De vier scenario's zijn uitgevoerd in verschillende geografische regio's. Na de voorlichting zijn mondspeelsels afgenomen bij beide partners. Nadat van beide partners schriftelijke toestemming was ontvangen werd de DNA mutatieanalyse gestart. In eerste instantie werd één partner getest; de tweede partner werd alleen getest indien bij de eerste partner dragerschap was aangetoond. Vóór en na de voorlichting en zes maanden na het verkrijgen van de testuitslag is door de deelnemers een vragenlijst ingevuld.

Van de 38.114 personen die uitnodigd waren voor screening, bleek ongeveer 20% een partner en kinderwens te hebben. Van deze groep varieerde de deelname afhankelijk van de wijze van voorlichting: via het huisartsconsult was de deelname hoger (25%) dan via de voorlichtingsbijeenkomst (10%). De wijze van uitnodigen, via GGD of huisarts, had geen invloed op het deelnamepercentage. Na de voorlichting gaven 559 paren (96%) toestemming voor het uitvoeren van de test. Herhaling van de uitnodiging na 1 jaar gaf nog een extra opkomst van 3%-7%. De consulterende huisartsen (n=18) hebben geen negatieve ervaringen gerapporteerd, maar 11 van hen vonden het, met name door de extra werklast, niet behoren tot hun takenpakket. Paren met kinderwens hadden in het algemeen een positieve houding ten aanzien van het aanbieden van dragerschapscreening in de bevolking: 69% van de niet-deelnemers en 89% van de deelnemers was voorstander van het routinematig aanbieden van screening aan paren met kinderwens. Wat betreft de praktische uitvoerbaarheid en bereikbaarheid van de doelgroep bleek preconceptionele dragerschapscreening haalbaar.

De belangrijkste door 150 paren opgegeven reden om niet op de uitnodiging voor screening in te gaan was dat zij geen tijd hadden om deel te nemen of het vergeten waren (48%). Van deze paren verwachtte 72% wel voordelen van de screening. In één van de scenario's, waarbij paren uitgenodigd werden door hun huisarts om deel te nemen via een

voorlichtingsbijeenkomst, zijn 76 deelnemende en 53 niet-deelnemende paren vergeleken om na te gaan welke factoren gerelateerd zijn aan deelname. Deelnemers, vergeleken met niet-deelnemers, verwachtten minder ongemak van deelname aan de screening, verwachtten meer voordelen en minder nadelige gevolgen van screening, hadden meer kennis over CF en een hogere score op de interne health locus of control schaal, ten opzichte van degenen die niet meededen. In het algemeen waren deze factoren sterker gerelateerd aan deelname wanneer beide partners dezelfde verwachtingen hadden. De resultaten suggereren dat het aanbieden van meer voorlichtingsbijeenkomsten, het geven van meer informatie over de betekenis van het dragerschap, en het vergroten van de publieke bekendheid met genetica, barrières voor deelname zou kunnen verlagen.

Aan 108 deelnemende paren werd de mogelijkheid geboden te kiezen uit (a) een volledige testuitslag, inclusief het resultaat waarbij één partner drager is en de ander niet, of (b) een testuitslag waarbij zij alleen te horen kregen of zij beiden drager waren of niet; 94% koos voor (a).

Er zijn in totaal 18 dragers gevonden; hun partners zijn negatief getest (geen drager). De dragerschapfrequentie in de onderzoekspopulatie was 1 op de 35. Na zes maanden is de impact van deelname aan screening onderzocht. Volledige resultaten zijn verkregen van 17/18 dragers, 15/18 negatief geteste partners en 794 (73%) deelnemers met een negatief of geen testresultaat. Als beide partners positief getest zouden worden, geeft 36% aan waarschijnlijk af te zien van het krijgen van (meer) kinderen, 87% zou overwegen gebruik te maken van prenatale diagnostiek in geval van zwangerschap. Daarvan zou 68% zwangerschapsafbreking overwegen bij het diagnosticeren van een aangedaan kind (gerapporteerd vóór de testuitslag bekend was).

Dragers rapporteerden geen invloed van de testuitslag op de beslissingen rond het krijgen van kinderen. Hoewel acht deelnemers, waaronder vier dragers, vermeldden zich zes maanden na de test zorgen te maken en zeven dragers aangaven zich minder gezond te voelen na de testuitslag, was de tevredenheid hoog: alle dragers, alle deelnemers die zich zorgen maakten, en 95% van alle overige deelnemers zouden opnieuw de beslissing tot deelname aan screening genomen hebben. In het algemeen zou 88% van de deelnemers andere paren aanraden zich ook te laten testen. Na zes maanden wist 62% van de deelnemers de testuitslag en de gevolgen ervan. Factoren geassocieerd met een correct begrip van het testresultaat waren: een positieve testuitslag, een goede kennis van CF na zes maanden, een hoog opleidingsniveau, deelname aan een voorlichtingsbijeenkomst, en gehoord van CF vóórdat de screening werd aangeboden.

### ***De evaluatie van CF dragerschapscreening programma's***

Pilot-studies voor CF dragerschapscreening die beschreven en gepubliceerd zijn tussen 1990 en 2001, zijn geëvalueerd in het licht van belangrijke genetische screening criteria. In totaal zijn er 13 studies over screening gedurende de zwangerschap en 7 studies over screeningsprogramma's gericht op individuen in de reproductieve leeftijd of paren met kinderwens geselecteerd. In het algemeen voldoet CF dragerschapscreening aan de primaire criteria waar genetische screening aan moet voldoen: 1) de ziekte is ernstig, goed gedefinieerd en niet te genezen, 2) er is een screening test beschikbaar en 3) deelnemers kunnen een beslissing nemen op basis van de testresultaten. Echter, de meer specifieke criteria voor de ontwikkeling van genetische screeningsprogramma's zijn niet altijd in acht genomen. De meeste auteurs hebben zich geconcentreerd op deelname aan screening als belangrijke uitkomstmaat en minder op het nemen van een geïnformeerde beslissing. Begrip van de testuitslag, ongerustheid en tevredenheid van de deelnemers is eveneens uitgebreid onderzocht, minder aandacht is besteed aan de psychologische en sociale gevolgen van screening op lange termijn.

### ***Attitudes van CF patiënten en ouders van een kind met CF***

De gegevens zijn verkregen uit een Nederlandse studie naar de impact van CF op de medische, psychologische en sociale aspecten van het leven. Van twee groepen is de houding ten aanzien van de reproductieve mogelijkheden en het testen op dragerschap nagegaan: 287 volwassen patiënten met CF (>16 jaar) en 288 ouders van een kind met CF ( $\leq 16$  jaar). Daarnaast zijn bij de ouders de beslissingen en intenties rond het krijgen van eventuele volgende kinderen onderzocht. Om de geboorte van een kind met CF te voorkomen hebben de meeste ouders besloten geen kinderen meer te krijgen of gebruik te maken van reproductieve mogelijkheden, zoals prenatale diagnostiek. Prenatale diagnostiek werd gebruikt door 72% van de ouders en 76% van ouders met kinderwens gaf aan van deze mogelijkheid gebruik te willen maken. Het voornemen van ouders om bij een volgende zwangerschap gebruik te maken van prenatale diagnostiek was gerelateerd aan de mate van religieuze overtuiging en was niet gerelateerd aan de ervaren ernst van de ziekte, de gezondheid van het kind met CF of toekomstverwachtingen wat betreft therapeutische mogelijkheden. Zowel ouders als volwassen CF patiënten waren meer terughoudend wat betreft het aborteren voor CF. De meerderheid van de ouders en volwassen patiënten steunden het dragerschaponderzoek binnen CF families. In het algemeen suggereren de resultaten dat ouders van kinderen met CF en volwassen patiënten, de reproductieve beslissingen van dragerparen die gevonden worden in screeningsprogramma's zullen accepteren.

### ***Persoonlijke ervaringen van CF dragerparen***

De ervaringen van CF dragerparen met de dragerschapstest en de invloed van het gevonden verhoogde risico op de beslissingen rond het krijgen van kinderen zijn beschreven met behulp van interviews met dragerparen die gevonden zijn binnen CF families en zelf geen kind met CF hebben. Van de 12 paren die gevonden zijn voor 1997 hebben 7 paren deelgenomen aan semi-gestructureerde interviews en twee paren hebben een vragenlijst ingevuld. Het onderzoek werd twee tot acht jaar na het verkrijgen van de testuitslag uitgevoerd. De belangrijkste beslissing zich te laten testen was het verkrijgen van zekerheid. Bij twee paren twijfelde de huisarts aan het nut van de test. Na het horen van de uitslag rapporteerden de meeste paren dat zij erg geschrokken waren van de uitslag. De schok was groter voor vier paren die zwanger waren tijdens het doen van de test. Er werden problemen gerapporteerd met het verstrekken van informatie aan familieleden en de reacties van familieleden waren niet altijd ondersteunend. Na de test hadden vier paren problemen met het nemen van beslissingen rond het al dan niet krijgen van kinderen en het gebruik maken van prenatale diagnostiek. Vier paren die kinderen kregen na de test rapporteerden dat zij zich zorgen maakten over de juistheid van de resultaten van de prenatale diagnostiek. De meeste paren hadden geen spijt van de test en in het algemeen werd de counseling als zeer positief ervaren, hoewel er door vijf paren enige ontevredenheid gerapporteerd werd wat betreft (het ontbreken van) psychologische begeleiding tijdens de zwangerschap. Hoewel dragerparen het idee steunen om alle paren met kinderwens dragerschapscreening aan te bieden, werden verschillende bezwaren genoemd, zoals de moeilijke beslissingen die men zou moeten maken en het feit dat deelname aan screening niet kan garanderen dat het kind gezond is.

### ***Conclusies***

De screening studie, zoals beschreven in dit proefschrift, geeft inzicht in de wenselijkheid en haalbaarheid van preconceptionele screening op dragerschap van mutaties in het cystic fibrosis gen in Nederland. Daarbij is aangetoond dat CF dragerschapscreening bij paren met kinderwens mogelijk is. Dit blijkt uit de acceptatie van het aanbod van screening, de bereikbaarheid van de doelgroep, de praktische uitvoerbaarheid en de tevredenheid van de deelnemers. De resultaten van het onderzoek geven aanleiding tot het doen van een volgende stap; namelijk nagaan of de implementatie van preconceptionele screening op grotere schaal ook mogelijk is en wat de beste manier is om het screeningsprogramma te introduceren in Nederland.